

Thymom, Myasthenie und Schwangerschaft

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

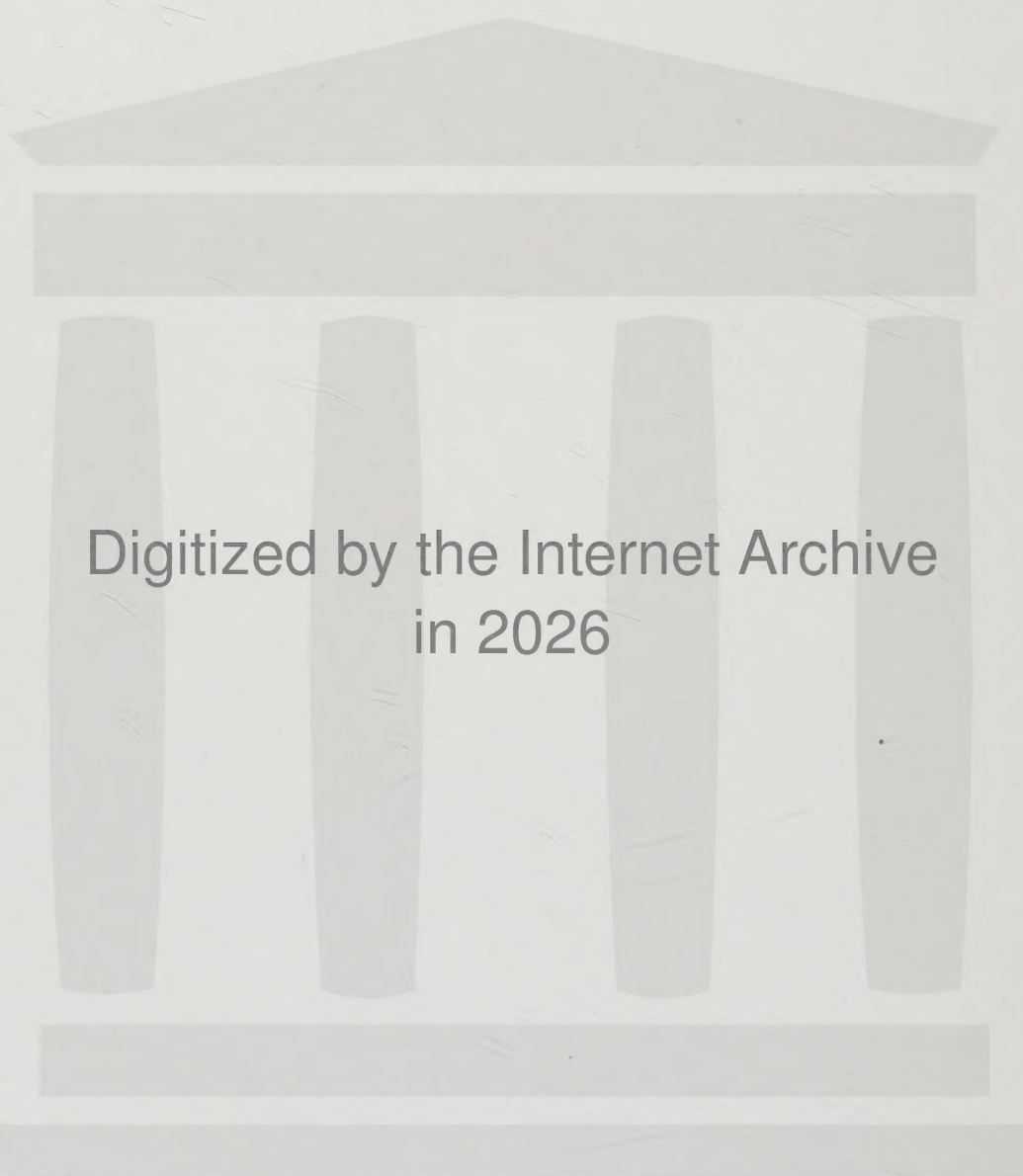
vorgelegt von

Corinna Palla

von Cevio, Tessin

1972

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Frick und Prof. Dr. med. N. Markoff
Chur 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0076

Thymom, Myasthenie und Schwangerschaft

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Corinna Palla

von Cevio, Tessin

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Frick und Prof. Dr. med. N. Markoff
Chur 1971

Herrn Prof. Dr. N. Markoff, Chefarzt der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Chur, sei an dieser Stelle für die Ueberlassung des Themas und die stets bereitwillige und fördernde Unterstützung herzlichst gedankt.



Thymom, Myasthenie und Schwangerschaft

Corinna Palla

Einleitung

Das Thymom — ein seltener, lange asymptomatischer Tumor — ist oft ein Zufallsbefund. Tritt er hingegen mit einer Myasthenie auf, wird er sicher und früher erfasst, da diese Assoziation schon lange bekannt ist und auf einen Zusammenhang hinweist. Die erste Myastheniebeschreibung stammt von Willis aus dem Jahre 1672 (39), doch begann man sich erst 200 Jahre später mit dieser Krankheit zu befassen. Die klinischen Manifestationen und deren Folgen wurden gut bekannt, aber man stand ihnen machtlos gegenüber. Erst die Entdeckung eines Thymoms bei einem Myastheniepatienten durch Weigert (18) lenkte die Aufmerksamkeit auf den Thymus, der in der Folge sehr häufig pathologisch verändert gefunden wurde. Auf Grund dieser Ergebnisse versuchte man, die Myasthenie durch Röntgenbestrahlung des Thymus zu heilen. Nach der erfolgreichen Thymomektomie von Blalock (3), welche eine röntgenrefraktäre Myastheniepatientin heilte, wurden auch nichttumöröse Thymen operiert. Parallel zur Thymusbehandlung wurde von Mary Walker (35, 36) die medikamentöse Therapie der Muskelschwäche gefunden. Einen völlig neuen Aspekt brachte 1960 die Entdeckung von Autoantikörpern gegen Skelettmuskulatur (32) und somit die Hypothese einer Autoimmunkrankheit (31); doch Genese und kausale Therapie sind heute noch eine offene Frage.

Das Zusammentreffen von Myasthenie und Schwangerschaft wurde erstmals von Collins 1897 (7) beschrieben und seither viel beobachtet, wogegen Graviditäten bei Thymomen mit oder ohne Myasthenie äusserst selten vorkommen und sich in der zugänglichen Literatur nur je dreimal nachweisen liessen.

Eigene Beobachtung: Frau S. H., 26jährig

Vorgeschichte

Die bisher gesunde Frau hat im April 1968 eine Totgeburt bei an und für sich unauffälliger Schwangerschaft. Mitte September 1969 zweite Schwangerschaft, nachdem kurz vorher erste flüchtige Zeichen einer Myasthenie mit Kauschwäche, intermittierender einseitiger Ptose des rechten Oberlides und Doppelbilder aufgetreten sind. Zusätzlich

kommt es während der Schwangerschaft zu Sprechschwierigkeiten, verstärkter Kauschwäche und Störung des Schluckabschnittes, Gewichtsabnahme, beidseitiger Ptose, Doppelbildern, Mühe beim Kopfhoben, zunächst abends stärker ausgeprägt als morgens, bei Klinikeintritt ständig vorhanden.

Befunde am 11. 2. 1969

Reduzierter Allgemeinzustand, beidseitige Ptose (Abb. 1), unvollständiger Lidschluss beidseits, Masseterschwäche, näselnde, klossige Sprache, kaum bewegbares Gaumensegel, fehlender Rachenreflex, Schluckstörung, mühsames Kopfhoben, Schwangerschaft Mens VI. Senkung 21/51. Keine Veränderungen im Bereich des Blutbildes, der blutchemi-



Abbildung 1. Frau H. S. mit beidseitiger Ptose, ohne Meistinon.

schen und enzymatischen Untersuchungen. Rheumafaktoren negativ, LE-Zellen negativ, unauffällige Elektrophorese. Normale Schilddrüsenfunktion, keine Schilddrüsen-Autoantikörper.

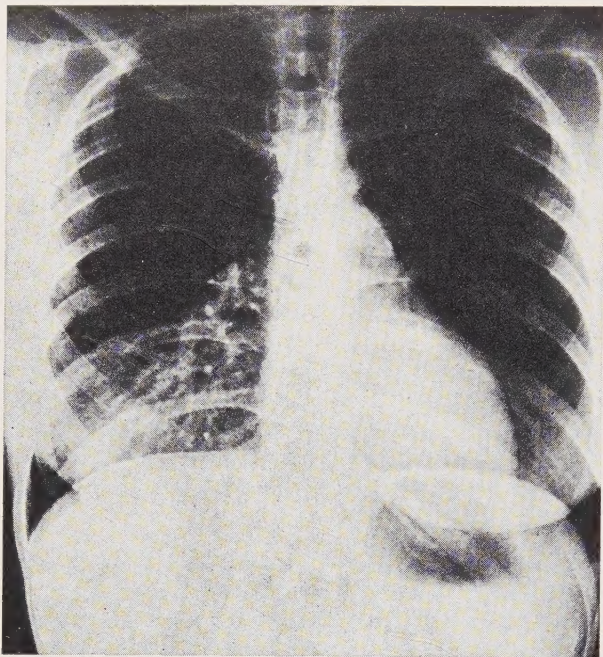


Abbildung 2. Thoraxübersicht p. a., mit Thymom am Conus pulmonalis links.

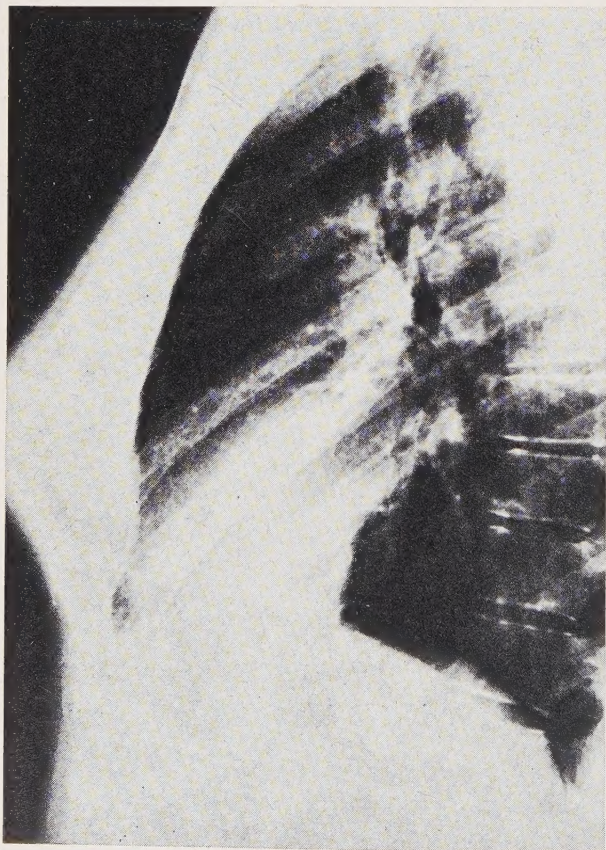


Abbildung 3. Thoraxseitenbild, Thymom projiziert sich im oberen Drittel des vorderen Mediastinums.

Röntgenbefunde

Thoraxübersichtsbild (Abb. 2, 3)*: Auf dem im übrigen normalen Thoraxröntgenbild projiziert sich in Höhe des Conus pulmonalis links eine etwa einfrankenstückgrosse homogene und rundliche Verschattung, die im Seitenbild im oberen Drittel des vorderen Mediastinums liegt. Die Tomogramme (Abb. 4) bestätigen Lage und Befund der Verschattung, die als Thymom aufgefasst wird und im Verlaufe der weiteren Beobachtung keine Grössenänderung zeigt.

Therapie und Verlauf

Mestinonbehandlung mit schliesslich 270 mg pro die bewirkt Beschwerde- und Symptombefreiheit, so dass die Patientin zunächst nach Hause entlassen werden kann. Nach Auftreten von erneuten Schluckstörungen und schweren Atemstörungen mit Aspiration von Speichel notfallmässige Klinikaufnahme am 15. 3. 1969.

Befunde: Zyanose, schwere Dyspnoe, sekretverlegte Atemwege, röntgenologisch keine Aspiration. Besserung auf Mestinon und Atropin parenteral, später peroral. Mestinondosis pro 24 Stunden nunmehr auf 480 mg täglich gesteigert, womit Symptombefreiheit erzielt werden kann. Nach einem Monat, wegen ungenügenden Ansprechens von Mestinon, erfolgloses Umstellen auf Prostigmin, dann Tracheotomie, Ueberwachung auf der Intensivstation, da nunmehr auch die Atemmuskulatur befallen ist. Unter Respiratoratmung kön-



Abbildung 4. Tomogramm p. a., Schicht 11, des vorderen Mediastinums mit deutlich abgrenzbarem Thymom.

* Ich danke Herrn Dr. med. C. Wieser, Chefarzt des Röntgeninstitutes des Kantonsspitals Chur, für die Ueberlassung sämtlicher Röntgenaufnahmen.

nen die Mestinondosen wieder reduziert werden. In der Folge kommt es aber durch die langdauernde Tracheotomie zur Infektion des Bronchialbaumes mit *Pseudomonas*, *Klebsiella* und später *Candida albicans*.

Weiterer Verlauf

Trotz gezielter antibiotischer Behandlung auf Grund der Resistenzprüfungsergebnisse, intensiver Atemtherapie und Bronchialtoilette entwickelt sich eine Soorsepsis mit diffusen grob-fleckigen Bronchopneumonieherden im Röntgenbild. Zwei Wochen vor dem Termin setzen Wehen ein, die zur Spontangeburt eines gesunden Knaben führen. Dieser zeigt in der Folge eine transitorische Myasthenie mit positiven antimuskulären Antikörpern. Fünf Tage nach der Geburt treten bei der Patientin zerebrale Symptome mit epileptoiden Krämpfen auf, die als toxisches Hirnödem gedeutet werden. Anhaltspunkte für eine myasthenische Krise fehlen. Schließlich gelingt es, sowohl die septischen bronchopneumonischen Infiltrate wie die Gesamtsituation der Patientin nach zweieinhalb Monaten zu bessern, so dass die Trachealkanüle entfernt werden kann und Spontanatmung möglich wird.

Zusätzliche serologische Untersuchungen erneut auf Rheumafaktoren und LE-Zellen fallen negativ aus, ebenso auf antinukleare Antikörper, Kälteagglutinine, Coombs-test und Haptoglobine. Immuno-elektrophoretisch fällt bei einer Erhöhung der Alpha₂-Fraktion im gewöhnlichen Elektrophoresediagramm keine Veränderung der JgG-, der JgA- und der JgM-Globuline auf. B₁-C (Komplement) auf 575 stark

erhöht. *Antimuskuläre Autoantikörper* (indirekte Immunofluoreszenz) bei einem Titer von 1 : 5120 massiv vorhanden.

Nach fünfmonatiger Therapie kann die Patientin bei stationärem Befinden in ambulante Behandlung entlassen werden. Vier Wochen später kommt sie unter den Zeichen eines plötzlichen Kreislaufversagens ohne Zeichen einer myasthenischen Krise ad exitum.

Autopsische Befunde

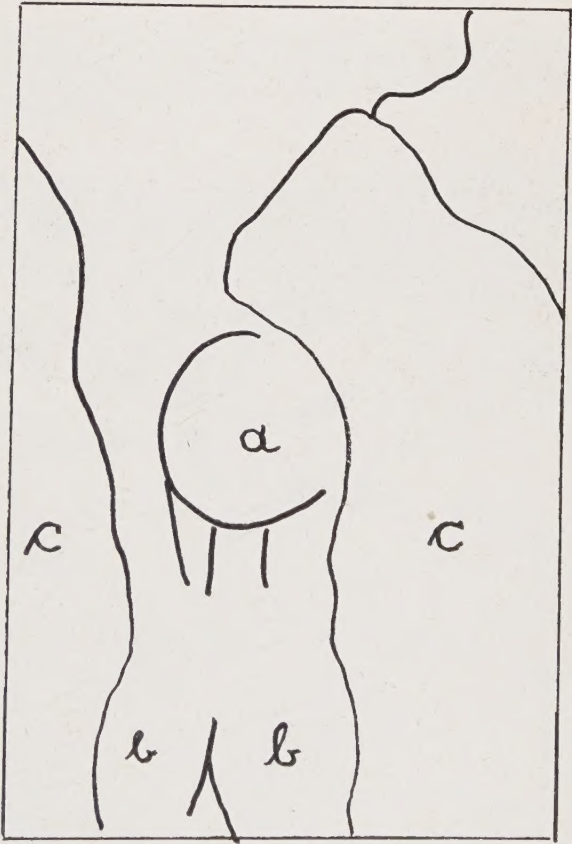
Bestätigung des Thymoms von 40 g, inkapsuliert, histologisch dem gemischtzelligen lymphoepithelialen Typ angehörend (Abb. 5, 6)*. Im involierten Thymusrest nur wenige Sekundärknötchen. In der Halsmuskulatur (Abb. 7) Faseruntergänge mit lymphohistiozytärer und granulozytärer Infiltration. Herzbefund: akute Dilatation der rechten Herzkammer und feinfleckige Myokardfibrose (Abb. 8) mit vereinzelten Infiltraten. Akute Leber- und Milzstauung, akutes Lungenödem. Nebentbefunde: chronisch interstitielle Nephritis und leichte Pachymeningosis haemorrhagica interna.

Epikrise

Zusammenfassend: Es handelt sich um einen Fall von Myasthenie, Thymom und Schwangerschaft. Die Myasthenie, welche vor der zweiten Gravidität aufgetreten ist, wird während dieser Zeit progredient schlechter bis zur Generalisierung im dritten Trimenon. Zu diesem Zeitpunkt aber ist das Risiko jeder Intervention (Interruptio oder Thymombehandlung) zu gross, so dass wir



Abbildung 5. Makroskopische Ansicht des inkapsulierten Thymoms in situ.



- a Thymom;
- b Herz: rechtes Herzohr, linker Ventrikel, Aorta und Pulmonalis;
- c angrenzende Lungen.

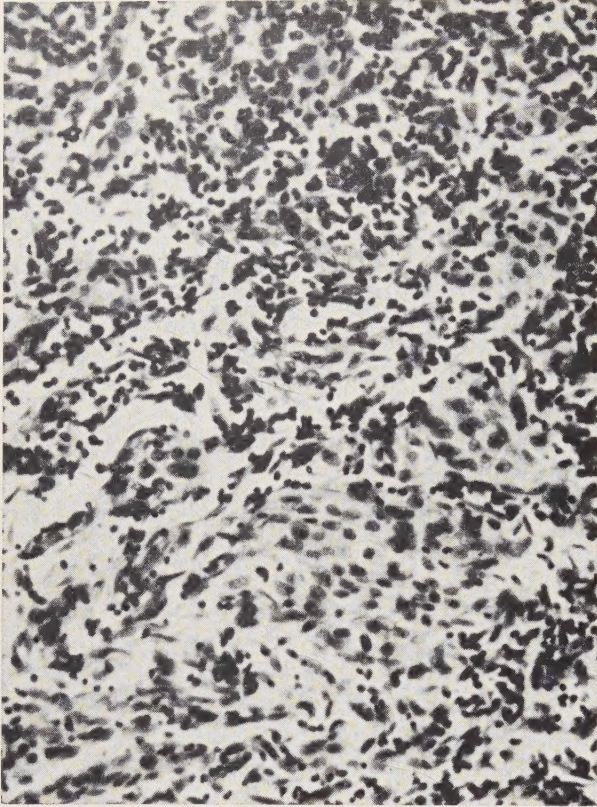


Abbildung 6. Lymphoepitheliales Thymom, PAS, 224x.

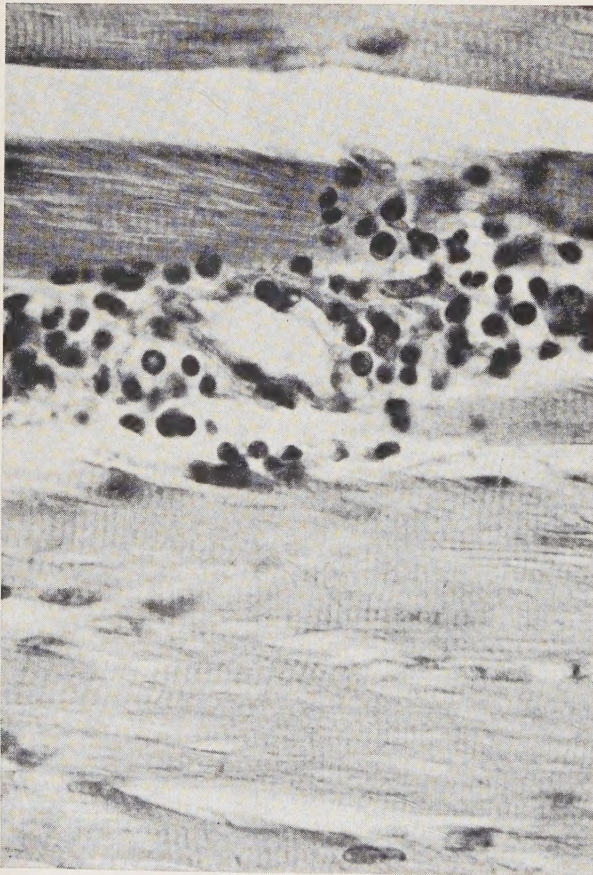


Abbildung 7. Halsmuskulatur mit Lymphorrhagie», HE, 560x.

uns auf die Beherrschung der myasthenischen Symptome beschränken müssen. Nach der Spontangeburt und der krisenfreien Nachgeburtsperiode stabilisiert sich die Myasthenie. Das Thymom wird in der Autopsie bestätigt. Das Kind weist eine transitorische Neugeborenenmyasthenie und — wie die Mutter — antimuskuläre Antikörper auf.

Myasthenie und Schwangerschaft

Myasthenie

Charakteristisch für die Myasthenia gravis ist die abnorm leichte Ermüdbarkeit der Willkürmuskulatur, die nach längerer Tätigkeit und im Tagesablauf auftritt und verstärkt wird, sich aber nach Ruhe erholt. Dieses Phänomen beruht auf zu kleinen Endplattenpotentialen (10), die unfähig sind, eine Muskelaktivität aufrechtzuerhalten, und es wird angenommen, dass ein Minus an Acetylcholin, dem Transmitter an der Synapse vorliege. Die scheinbar seltene Krankheit wird in den USA mit einer Häufigkeit von 1 : 18 000 Einwohnern angegeben (14), leichte und nicht erkannte Fälle inbegriffen. Es erkranken etwa doppelt so viele Frauen wie Männer, wobei die Krankheit bei den Frauen früher, meist vor dem 30. Lebensjahr, beginnt, bei den Männern oft um 60 (14, 27). Die Symptome, wie sie aus Tabelle 1 ersichtlich sind, können vielgestaltig und bizarr sein, da

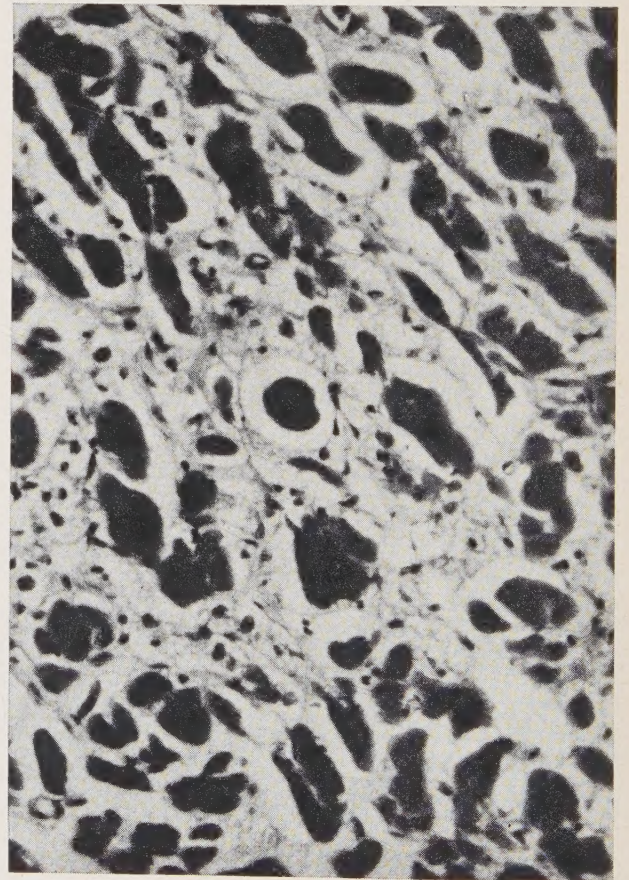


Abbildung 8. Herzmuskulatur mit feinfleckigen Fibrosen. HE, 224x.

Tabelle 1. Symptome der Myasthenia gravis (282 Fälle) (nach Osserman, 24).

	Bei Beginn in %	In der Folge in %
Ptose einseitig	28	24
beidseitig	29	54
total	57	78
Schwäche der äusseren		
Augenmuskeln	48	70
Dysarthrie	29	56
Dysphagie	29	60
Kauschwierigkeiten	17	39
Dyspnoe	13	29
Befallensein der Gesichtsmuskeln	9	36
Befallensein der Halsmuskeln	8	29
Befallensein der Rückenmuskeln	4	20
Schwäche in den oberen		
Extremitäten	14	56
Schwäche in den unteren		
Extremitäten	15	54
Generalisierte Schwäche	24	55

sowohl einzelne Muskelgruppen symmetrisch oder einseitig als auch die gesamten Willkürmuskeln betroffen sein können. Dabei treten keine Faszikulationen, Atrophien, Sensibilitätsstörungen oder Schmerzen auf.

Im Einzelfall ist der Verlauf nicht voraussehbar. Die Krankheit kann sich während Monaten oder Jahren graduell ausbreiten und zuletzt die Atemmuskulatur befallen, was meist zum Tode führt. Es gibt aber auch lokalisiert bleibende, chronisch-persistierende und schubweise verlaufende Formen mit Verschlechterungen und Besserung. Spontane Remissionen — in 25 Prozent der Fälle vorkommend — sind zu Beginn der Krankheit wahrscheinlicher. Jede zusätzliche physische oder psychische Belastung kann eine Krise auslösen, wobei rasch eine cholinerge (durch Medikamentenüberdosierung) von einer myasthenischen unterschieden werden muss, um die therapeutischen Konsequenzen daraus zu ziehen (17). Da beide zu bedrohlicher Muskelschwäche führen, hilft bei Kaschierung der Acetylcholin-Nebenwirkungen durch Atropin der Tensilontest. Eine Abgrenzung der verschiedenen Myasthenietypen (Tab. 2) ist gerechtfertigt, weil auch ihre Prognose und Therapie unterschiedlich ist.

Tabelle 2. Einteilung der Myasthenie, Verlauf und Prognose (modifiziert nach Osserman, 25).

A neonatal 3 %	Transitorisch = 2 %, bei einem Drittel der myasthenischen Mütter kongenital = 1 %, mit stationärem Verlauf
B juvenil 8 %	symmetrische Symptome, meist okulär, selten oder nie Krisen
C adult 89 %	G1 lokalisiert — okulär; gute Prognose G2 generalisiert, mild; Tendenz zur Besserung G3 sukzessive Verschlechterung von Anfang an G4 akute Verschlechterung, sechs Monate bis zwei Jahre nach Beginn
	bulbäre und respiratorische Symptome ↓ schlechte Prognose

tigt, weil auch ihre Prognose und Therapie unterschiedlich ist.

Labormässig finden sich immunologische Veränderungen: Ein Drittel der Myastheniepatienten (13) hat nachweisbare Autoantikörper der IgG-Gruppe gegen Querstreifen der Skelettmuskulatur (31, 32). Sie sind krankheitsspezifisch und reagieren zum Teil auch mit Thymuszellen (Myoidzellen) (32) und seltener mit Herzmuskel-fasern (2). Klinische Korrelationen zu den Antikörpern scheinen sich teilweise abzuzeichnen (26, 27). Selten kann man auch andere Autoantikörper feststellen (vgl. Tab. 3).

Histologisch können in der Skelettmuskulatur die sogenannten «Lymphorrhagien» vorkommen, Lymphozytenansammlungen mit scholligem Zerfall der Muskelfasern, die jedoch unspezifisch sind. Ausserdem sind die Thymusveränderungen wichtig: Neben den etwa 15 Prozent (25) Thymomen (siehe dort) treten in drei Vierteln

* Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Müller, Chefarzt des Pathologischen Institutes des Kantonsspitals Chur, für die Ueberlassung der histologischen Präparate und Photographien.

Tabelle 3. Autoantikörper bei Myasthenie und bei Thymom.

Autoantikörper	Krankheit	
Antimuskuläre AK	bei Myasthenie bei Thymom bei Myasthenie und Thymom	etwa 30 % 25 % 95 %
Rheumafaktor Antinukleäre AK Coombs (gegen Ec) Schilddrüsen AK Magenwandzellen AK	bei Myasthenie bei Thymom	selten, aber häufiger als ohne Myasthenie ?

Tabelle 4. Medikamentöse Therapie.

Cholinesterasehemmer	Per os		Parenteral	Nebenwirkungen
	Aequivalente Dosis	Wirkungsdauer		
Prostigmin = Neostigmin	15 mg	2 bis 3 Std.	0,5 mg	stärker
Mestinon = Pyridostigmin	60 mg	3 bis 4 Std.	2,0 mg	schwächer
Mytelase = Ambenonium	6 mg	3 bis 5 Std.	—	schwächer

der Fälle «Hyperplasien» auf, und die restlichen Thymen scheinen normal (5). Viele Keimzentren mit generativer Funktion im Mark sind neben Vermehrung von Plasmazellen und Lymphozyten das hervorstechendste Merkmal dieser sogenannten Hyperplasie, welche aber nicht mit einer Organvergrößerung einhergeht. Diese Strukturen weisen ohne Zweifel auf eine bestimmte Aktivität hin, sind aber im peripheren lymphatischen System nicht vorhanden. Sie würden, ihrer Ähnlichkeit mit einer chronischen Entzündung wegen, besser Thymitis (12) genannt. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Keimzentren auch im Thymusrest bei Thymomen vorkommen können (1, 4).

Die Therapie hat zwei Angriffspunkte: Die Muskelschwäche kann symptomatisch durch Cholinesterasehemmer behoben werden (vgl. Tab. 4), wobei Präparat und Dosierung individuell ertastet werden müssen. Empirisch hat man schon früh eine Besserung durch die Inaktivierung des Thymus gefunden, welche in der operativen Thymektomie oder in der Röntgenbestrahlung besteht.

Gegenseitige Wirkungen von Myasthenie und Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft ist bei Myasthenikerinnen — übereinstimmend mit der Prädisposition der Krankheit für junge Frauen — eine relativ häufige Koinzidenz, die mit 1 : 68 285 Geburten angegeben wird (30). *Plauché* (29) fand in der englischen Literatur von 1938 bis 1964 126 Fälle, doch verfügen die einzelnen Publikationen über wenige Beobachtungen.

Da sind einmal die Auswirkungen der Schwangerschaft auf die Myasthenie zu erwägen. Der Verlauf ist «nicht voraussehbar und unspezifisch» (6), und es wird ein häufiger Wechsel von Wohlbefinden und Exazerbationen festgestellt (8). Auch können mehrere Schwangerschaften bei der gleichen Frau völlig verschieden verlaufen. Vorerst stand man unter dem Eindruck, die Gravidität beeinflusste die Myasthenie in den meisten Fällen wesentlich, sei es im negativen oder im positiven Sinne (34). In der Folge stellte sich heraus, dass auch ein Drittel unverändert blieb: *Osserman* (23) beobachtete 44 Prozent Besserungen, 33 Prozent Verschlechterungen und 33 Prozent unveränderte Fälle. Wenn auch selten, kommen Fälle vor, wo Schwangerschaft oder Wochenbett eine Myasthenie auslösen. Die Zeit post partum, vor allem die ersten Tage, aber auch noch die nächsten

Wochen, ist kritisch (8, 29). Verschlechterungen sollen häufiger und schwerer sein als in der Schwangerschaft (11), und *Plauché* (29) findet bei nachkontrollierten Patientinnen 57 Prozent Exazerbationen und 2,4 Prozent Todesfälle. Trotzdem ist die Prognose einer Myasthenie durch eine Schwangerschaft nur wenig verschlechtert, und eine Interruptio wird abgelehnt (8). Uebereinstimmend sind dagegen die Aussagen bezüglich der Schwangerschaft. Eine Myasthenikerin muss keine direkten negativen Wirkungen der Grundkrankheit auf die Gravidität befürchten. Spontanaborte sind nicht häufiger zu erwarten als bei Gesunden. Cholinesterasehemmer können im allgemeinen gefahrlos gegeben werden; doch vermeiden einige Autoren deren intravenöse Applikation wegen möglicher vorzeitiger Wehenauslösung (19). Im übrigen bleibt die Behandlung diejenige der Myasthenie; einzig eine grössere Aufmerksamkeit gegenüber Verschlimmerungen ist ratsam, da die Schwangeren krisenanfälliger sind.

Die glatte Muskulatur ist nie durch die Myasthenie beeinträchtigt, so dass zur Zeit der Geburt die Eröffnungsphase sich normal abwickelt, oder allenfalls wird sie durch die myasthenische Erschlaffung der Beckenbodenmuskulatur zusammen mit den kräftigen Uteruskontraktionen beschleunigt. Es ist keine Wehenschwäche zu erwarten, ausser wenn die erhöhten Mestinon- oder Prostigmingaben, die der Stress nötig macht, zur hypertonen Wehenschwäche führen. Die Austreibung ist dagegen oft verzögert, da in dieser Phase die willkürliche Bauchmuskulatur (Bauchpresse) den Fortgang der Geburt bestimmt. Diese Beobachtungen führen alle Autoren zum Schluss, dass eine Spontangeburt mit allfälliger Abkürzung der Austreibungsphase anzustreben ist. Eine Sectio caesarea ist nicht wegen des Grundmorbus, sondern nur aus geburtshilflicher Indikation durchzuführen. Die Austreibung kann heute mit Vakuumextraktion erleichtert werden.

Für das Kind besteht die Gefahr einer transitorischen Neugeborenenmyasthenie, welche in den ersten Tagen nach der Geburt auftritt und sich nach Tagen bis Wochen spontan zurückbildet. Man muss bei einem Fünftel (6) bis einem Drittel (8) der Kinder von myasthenischen Müttern damit rechnen. Es erfordert eine äusserst genaue Ueberwachung dieser Neugeborenen, da die Mortalität von *Plauché* (29) mit 23 Prozent angegeben wird. Die Symptome können so schwer sein, dass

künstliche Ernährung und Beatmung neben der medikamentösen Therapie nicht umgangen werden kann. Es besteht jedoch keine Korrelation zwischen der Schwere der mütterlichen und der kindlichen Erkrankung (29). Als Erklärung würde die diaplazentare Uebertragung eines krankmachenden Faktors auf der Hand liegen, doch konnte bisher kein solcher nachgewiesen werden. Die Muskelantikörper, welche bei Neugeborenen höchst selten gefunden werden konnten (wir verweisen auf die ausführliche Publikation der Kinderabteilung des Kantonsspital Chur, 40), scheinen nicht direkt für die vorübergehende Erkrankung verantwortlich zu sein (22).

Unsere Patientin hatte ihre ersten Myastheniesymptome mit 25 Jahren, war also bezüglich Alter und Geschlecht im typischen Häufigkeitsgipfel. Die vorerst flüchtigen und milden Symptome wurden schnell progredient, und unter den Manifestationen zeigte sich sehr früh bulbäre und respiratorische Insuffizienz. Danach hatten wir es mit einer schweren Form der Gruppe 3 oder 4 zu tun, welche eine ungünstige Prognose erwarten liess. Eine Schwangerschaft war nicht auslösend gewesen, aber wir können annehmen, dass die Gravidität in diesem Falle zu einer wesentlichen Verschlechterung und, gegen ihr Ende, zu besorgniserregendem Zustand geführt hat. Wir verneinten die Frage einer Interruptio, weil das Risiko von Narkose und Operation für die stark reduzierte Patientin zu gross war und dadurch die Gefahr einer totalen Entgleisung der Myasthenie mit Sicherheit erhöht worden wäre. Daneben konnten wir beim unberechenbaren Verlauf der Myasthenie immer noch auf spontane Besserung hoffen, und ausserdem schien das Kind gut zu gedeihen.

Thymom und Myasthenie

Thymom

«Thymom» ist die Bezeichnung für Tumoren des Thymus; sie sagt nichts aus über deren histologischen Typ und ihre Benignität beziehungsweise Malignität. Mikroskopisch sind Thymome sehr verschieden; sie werden aber bis heute allgemein in die Gruppen der lymphatischen, epithelialen und gemischten Formen unterteilt. Malignität kann bei allen Typen vorkommen und wird auf ungefähr 25 Prozent geschätzt (15). Das invasive Wachstum in die Umgebung mit Ergreifen von Perikard und Pleura und seltener auch Myokard und anderen mediastinalen Strukturen ist das einzige Indiz, woran man die Entartung erkennen kann. Fernmetastasen sind

äusserst selten (14). Inkapsulierte Tumoren können im allgemeinen als gutartig angesehen werden (38), obwohl Fälle von Rezidiven in loco und/oder Bösartigkeit bekannt sind. Ein solitäres Thymom ist oft asymptomatisch und macht nur in fortgeschrittenem Stadium Symptome durch Kompression oder bei Malignität durch Metastasen. Aus diesem Grunde wird der seltene Tumor lange nicht immer erfasst, ist oft ein Zufallsbefund oder wird erst bei der Operation oder post mortem diagnostiziert.

Das Thymom kann aber auch mit Systemerkrankungen assoziiert sein (13): in ungefähr 30 Prozent (nach Hale und Scowen 35 bis 45 Prozent, 15) mit Myasthenie gravis, in 12 Prozent mit Hypogammaglobulinämie, in 50 Prozent mit aplastischer Anämie und in vereinzelt Fällen mit Myositis, Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis, Sjögren-Syndrom.

Koinzidenz von Thymom und Myasthenie

Die in hohem Masse signifikante Koinzidenz von Thymom und Myasthenie soll hier näher beleuchtet werden, denn Verlauf, Prognose und Therapieerfolg sind bei dieser Konstellation bedeutend schlechter als bei Myasthenie ohne Thymom oder bei solitärem Thymom. Es sei vorausgeschickt, dass die nachfolgenden Prozentangaben mit Vorsicht zu verwerten sind, da die meisten Studien zu kleine Zahlen von Thymomfällen aufweisen, um statistisch gültige Resultate aufzustellen. Trotzdem möchten wir nicht darauf verzichten, weil sie allgemeingültige Feststellungen veranschaulichen. Thymome mit Myasthenie, die im Mittel in 15 Prozent der Myasthenien vorkommen, sind in höherem Alter (4, 25) etwa zwei bis drei Dekaden später als Myasthenie allein (28) anzutreffen. Sie sollen nach der mehrheitlichen Meinung bei Frauen und Männern gleich häufig sein (im Gegensatz zur Myasthenie allein, wo die Frauen überwiegen) oder bei den Männern überwiegen (15). Verglichen mit solitären Thymomen aber finden sich letztere noch später, und die Thymomgrösse übertrifft (bis zu zehnmal) jene bei Thymustumoren mit Myasthenie (38). Möglicherweise werden Thymome bei Myasthenie früher diagnostiziert (weil man danach sucht). Generell ist man der Ansicht, dass Patienten mit Thymomen einen schwereren und kürzeren Verlauf zeigen (16).

Die Therapie der Thymome — und der Myasthenie — besteht in der operativen Entfernung des Tumors und des Restthymus oder in der Röntgenbestrahlung mit mindestens 4000 r innerhalb von sechs Wochen (15)

Tabelle 5. Thymektomieresultate bei Myasthenie mit und ohne Thymom (nach Eaton, Clagett und Bastron, 9).

	Operierte Tumoren	Nicht operierte Kontrollen	Operierte Nichttumoren	Nicht operierte Kontrollen
Zahl der Fälle	39		44	
Besserungen	33 %	12 %	70 %	44 %
Verschlechterungen oder Tod	59 %	81 %	9 %	29 %

oder in der Kombination von beiden, wobei das «timing» der Bestrahlung sehr verschieden angewendet wird. Die Thymektomieergebnisse der Tabelle 5 sind, verglichen mit anderen, zu gut, doch lässt sich daraus folgendes ableiten: Die Thymektomie erhöht die Besserungschancen der Myasthenie, sei sie oder sei sie nicht mit einem Thymom vergesellschaftet. Die tumorösen Fälle aber haben eine in hohem Masse schlechtere Prognose. Dass sie auch absolut sehr schlecht ist, bestätigen die Ueberlebenskurven von 129 Thymompatienten mit Myasthenie, verglichen mit der normalen Lebenserwartung (27), bei denen nach zwanzig Jahren nur 18 Prozent leben statt, wie erwartet, 75 Prozent. (Separate Kurven für Frauen und Männer mit oder ohne Operation sind praktisch identisch.) Die Therapieerfolge sind in bezug auf die Myasthenie eindeutig geringer als bei Myasthenikern ohne Thymom und bei Operation und Bestrahlung gleichwertig (15).

Hale und *Scowen* möchten doch der Röntgentherapie den Vorzug geben wegen erhöhten Operationsrisikos (transthorakaler Zugang, myasthenische Krise) und Malignitätsgefahr (Streurisiko, Rezidive). Die hohe Malignitätsquote bei Thymomen — etwa 25 Prozent unabhängig von Alter oder Vorhandensein einer Myasthenie — ist dagegen bei der Mehrzahl der Autoren der Grund zu operieren, eventuell mit Nachbestrahlung. Mit der totalen Entfernung wollen sie auch die pathologische Immunreaktion unterbrechen. Dass nun aber nicht der Tumor an und für sich prognoseverschlechternd ist, zeigen einerseits die Todesursachen und anderseits der Vergleich mit solitären Thymomen. Erstere sind — auch bei malignen Thymomen — zu einem Drittel die Myasthenie allein, zu einem weiteren Drittel Myasthenie und Thymom zusammen (Atmung) und zum Rest andere Gründe (15). Bei solitären Thymomen ist die kumulative Ueberlebensrate zehn Jahre nach Thymektomie 68 Prozent gegenüber 32 Prozent bei Thymomen mit Myasthenie (38).

Thymusfunktionen und Immunprinzipien

Es stellt sich nun die Frage, wie die Beziehungen zwischen Thymom und Myasthenie sind, und die Antwort ist: Man weiss es nicht genau. Immerhin ist man dem Problem in den letzten zehn Jahren schon sehr viel näher gekommen durch Erkennen der Thymusfunktionen und deren Zusammenhang mit der Immunität. Für diesen kleinen Exkurs stützt sich das folgende zum Teil auf das Thymusbuch von *Goldstein* und *Mackay* (13). Der Thymus spielt in der Embryonal- und Neugeborenenperiode eine Rolle bei der Entwicklung der Immunmechanismen und der individuellen Gewebeatrität. Aber auch beim Adulten ist seine Integrität nötig, um die Immunität aufrechtzuerhalten und in die richtigen Bahnen zu lenken. Bisher konnte jedoch keine reine, aktive humorale Substanz aus dem Thymus extrahiert werden. Man weiss heute, dass der Thymus der Ort der Lymphopoese ist, wobei die Zellen als immunkompetente Lymphozyten in die Peripherie ausgeschwemmt

werden. Ausser der Lymphozytenproduktion und der Induktion der Immunkompetenz wird dem Thymus noch eine Ueberwachungsfunktion zugeschrieben, die man kurz als Immuntoleranz gegen Autoantigene umschreiben kann. Man nimmt an, dass diejenigen Zellen, welche gegen körpereigene Antigene gerichtet sind, noch im Thymus vernichtet werden. Wenn wir nun einerseits die Thymusveränderungen haben und anderseits myastheniespezifische Autoantikörper, so muss eine Autoimmunreaktion im Spiele sein, die sowohl die zelluläre wie die humorale Immunität betrifft. Ob jedoch die Autoantikörper krank machend, d. h. myasthenogen sind, ist fraglich und eher unwahrscheinlich. Eine ganze Reihe von Tatsachen (14) spricht dagegen, darunter besonders der Umstand, dass Antikörper nie an der Endplatte, dem Ort der Störung, angreifen. Es bleibt die Frage offen, ob diese Autoimmunreaktion ursächlich ist oder nur als Nebenprodukt und/oder Spätfolge einer direkt oder indirekt krankmachenden Gewebsveränderung in der Muskulatur auftritt. In beiden Fällen wäre auch der auslösende Faktor noch unbekannt. Die anscheinend normalen Thymusbefunde, die Thymitis oder Hyperplasie und das Thymom könnten ja verschiedene Grade eines und desselben Prozesses sein, auf den die Endplatten mit individuumverschiedener Sensibilität myasthenisch reagieren. Von *Goldstein* wird neben den immunologischen Funktionen ein humoraler Faktor aus dem Thymus angenommen, der im Ueberschuss an der Synapse blockierend wirkt, was bei Thymom oder Thymitis der Fall wäre. Doch hat man bis heute noch keine Beweise der verschiedenen Theorien, und die Genese der Myasthenie sowie der Thymusveränderungen bleibt unbekannt.

Unsere Patientin hatte antimuskuläre Antikörper (in enorm hohem Titer 1 : 5120) parallel zum Vorhandensein des Thymoms, eine Tatsache, die man bei Myasthenie fast immer korreliert findet (95 Prozent). Ausserdem war die Myasthenie, wie schon gesehen, schwer. Es ist anzunehmen, dass es sich in diesem Falle um den höchsten Grad der immunologischen Entgleisung handelt, ohne dass wir aber wissen, ob der neuromuskuläre Block Ursache oder Wirkung ist. Die Prognose, welche der schweren Myasthenieform wegen schon ungünstig war, verschlechterte sich durch die Anwesenheit des Thymoms noch einmal bedeutend. Wäre die Patientin nicht schwanger gewesen, hätten wir die Thymusaktivität sofort unterbinden können, wenn möglich durch Operation oder bei schlechtem Allgemeinzustand und Komplikationen durch Bestrahlung. Dies mit der Hoffnung auf Besserung der myasthenischen Symptome. Malignität des Thymoms war eher unwahrscheinlich, da der Tumor über sechs Monate nicht gewachsen war. Immerhin musste man diese Möglichkeit nicht ganz ausser acht lassen, da schon viele radiologisch gutartige Thymome intra operationem invasiv waren. Ohne Autopsie hätte man beim plötzlichen Herztod der Patientin auch an Tumorinvasion denken können.

Thymom und Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft bei Myasthenie ist keine Seltenheit, da die Patientinnen häufig in der Generationsperiode stehen und durch Therapie in relativ gutem Zustande leben. Wir haben jedoch gesehen, dass Thymome mit Myasthenie im allgemeinen später auftreten (meist zwischen 40 und 60 Jahren) und solitäre Thymome noch später. So ist es verständlich, dass Schwangerschaften in diesen Fällen ausserordentlich selten sind. Die Frauen sind entweder zu alt oder zu krank, um Kinder zu haben.

Hale und Scowen, deren Buch über Thymustumoren 1967 erschienen ist (15), sind dem Problem nachgegangen und haben in der Literatur nur einen Fall von «benignem» Thymom und Schwangerschaft gefunden:

Es handelt sich um ein zufällig entdecktes Thymom, welches während der Schwangerschaft um das Dreifache zugenommen hatte, obschon man operativ einen gut abgegrenzten Tumor ohne histologische Infiltration exstirpieren konnte.

Danach publizierte *Onanir* 1968 (20) einen Fall von malignem Thymom in der Schwangerschaft:

Ein nussgrosser Tumor wurde während der Schwangerschaft äusserlich sichtbar und verursachte Störungen der Atmung und des Schluckaktes. Wegen schnellen Wachstums und Fixiertseins des Tumors wurde im achten Monat die Operation beschlossen, wobei eine Sectio vorausging, die die Patientin nicht überlebte.

Interessant ist, dass es sich sowohl beim malignen wie beim «benignen» Thymom um eine rapide Grössenzunahme des Tumors in der Schwangerschaft handelt. Dies erstaunt umso mehr, als man weiss, dass im allgemeinen die Sexualhormone, also auch die Gravidität, den Thymus zur Involution führen. Unsere Patientin hatte dagegen bei mehreren Kontrollen radiologisch keine Grössenveränderung des Thymoms gezeigt, und der Thymusrest war bei der Autopsie altersentsprechend involviert.

Auf die Schwangerschaft hat das Thymom in den beiden obigen Fällen und bei unserer Frau keinen Einfluss gezeigt. Die Schwangerschaft war aber in unserem Falle — allerdings wegen der vorhandenen Myasthenie — Kontraindikation zur Thymomentfernung, da eine Myasthenieverschlechterung zu erwarten war.

Thymom, Myasthenie und Schwangerschaft

Im vorangegangenen Kapitel wurde festgestellt, warum eine Schwangerschaft bei Myasthenie und Thymom so selten zu erwarten ist. *Hale und Scowen* (15) beschreiben einen einzigen Fall dieser Dreierkombination und sollen ihr in der Literatur nie begegnet sein:

Das Thymom (1. Fall) einer Patientin wurde bestrahlt, wonach sich die Myasthenie besserte. Sechs Monate nach Röntgentherapie wurde die Frau schwanger, und die Myastheniesymptome blieben mild bis sieben Tage post partum, als die Patientin einer Krise erlag.

Daneben fanden sich noch zwei weitere Fälle, die in einer Antikörperstudie erwähnt (22), aber nicht näher dokumentiert sind.

Die eine Frau (2. Fall) war zwei Jahre vor der Geburt thymektomiert worden und hatte im Zeitpunkt der Schwangerschaft keine Myastheniesymptome.

Die andere Patientin (3. Fall) hatte aber wie unsere eine schwere Form von Myasthenie mit Thymom und Muskelantikörpern. Ihr Kind zeigte aber keine neonatale transitorische Myasthenie, jedoch ebenfalls Antikörper.

Im zweiten Fall könnte man von einem «geheilten» Thymom sprechen, da sein Einfluss durch die Operation zunichte gemacht wurde und die Myasthenie verschwand. Der erste Fall wäre als gebessert zu bezeichnen, nachdem das Thymom bestrahlt wurde. Die Schwangerschaft brachte trotzdem eine Verschlechterung, die zum Tode führte. Direkt vergleichbar mit unserem wäre nur der dritte Fall, wo während der Schwangerschaft sowohl ein Thymom wie auch schwere myasthenische Symptome bestehen. Wegen mangelnder Unterlagen kann dieser Vergleich nicht weiter ausgeführt werden.

Es bleibt nun einzig die Möglichkeit, den von uns beobachteten Fall zusammenzufassen und die im Einzelfall möglichen Schlüsse zu ziehen.

Bei der Assoziation von Thymom und Myasthenie ist letztere schwerer und die Prognose deutlich schlechter, als wenn beide Krankheiten einzeln auftreten. Trotz schlechter Besserungschancen muss das Thymom möglichst frühzeitig entfernt werden, am besten durch Operation oder durch Bestrahlung. Eine Schwangerschaft bei Myasthenie ist kein Grund zur Interruptio, obwohl sie sich in einem Drittel der Fälle verschlechternd auswirkt. Wenn aber eine Exazerbation durch Schwangerschaft zu Myasthenie und Thymom hinzukommt, kann sie verhängnisvoll sein. Wir sind in einem solchen Falle mit Rücksicht auf Mutter und Kind gebunden in bezug auf die Thymomtherapie und in bezug auf die Behandlung von myasthenischen Komplikationen (hartnäckige Infekte). Unter diesen speziellen Umständen könnte eine frühe Interruptio einer deletären Exazerbation vorbeugen und daher medizinisch angezeigt sein. Allerdings sind das Risiko dieser Intervention und deren Folgen (Krisen) in die andere Waagschale zu legen.

Zusammenfassung

Ein Fall von Thymom, Myasthenie und Gravidität wird eingehend dokumentiert. Die Probleme, die sich aus der überaus seltenen Konstellation von Thymom, Myasthenie und Schwangerschaft ergeben, werden diskutiert und mit der Literatur verglichen. Nach einer historischen Einleitung wird vorerst die Myasthenie charakterisiert und deren medikamentöse Therapie erörtert. Eingehender wird dann auf die Auswirkungen bei Schwangerschaft eingegangen, wobei auch Geburt und Nachgeburtsperiode erwähnt sind und die transitorische Neugeborenenmyasthenie tangiert wird. Von primärer

Wichtigkeit ist das Problem des Thymoms bei Myasthenie, das nach der Beschreibung des Thymoms per se einer separaten Darstellung bedarf, da es Verlauf und Therapieerfolge und somit Prognose eingreifend beeinflusst. Der heutige Stand der Thymusphysiologie, eng verknüpft mit der Immunologie, wird zum besseren Verständnis eingeschaltet. Vergleichend werden Therapieerfolge bei Thymusoperationen und Bestrahlung bei Myasthenie mit und ohne Thymom und bei Thymomen allein aus der Literatur erwähnt. Kurz werden die seltenen in der Literatur gefundenen Fälle von Thymom und Schwangerschaft sowie Thymom, Myasthenie und Schwangerschaft resümiert und mit dem Problemen des eigenen Falles konfrontiert.

Résumé

L'association d'un thymome et d'une myasthénie chez une malade en grossesse est présentée et comparée avec la littérature: revue historique, caractéristiques de la myasthénie et traitement. Grossesse, accouchement et puerpéralité possèdent une influence inconstante sur la myasthénie. Chez le nouveau-né une myasthénie transitoire peut intervenir. Le thymome associé à la myasthénie influence l'évolution, le pronostic et le traitement de la maladie. Des données récentes de la physiologie thymique ont gagné d'intérêt à la lumière de l'immunologie. Enfin les résultats opératoires sont comparés avec la radiothérapie des malades atteints de myasthénie, de thymome ou des deux. Les rares cas de thymome et de myasthénie en grossesse sont résumés et comparés avec le cas cité.

Summary

The problems resulting from the rare constellation of thymoma, myasthenia gravis and pregnancy are discussed on the basis of a personal case and compared with the literature. After a historical introduction, myasthenia is characterized and myasthenic therapy described. Particular consideration is given to the influence of pregnancy on myasthenia as well as delivery, puerperium and vice versa. The transitory myasthenia of the newborn is considered. The problem of thymoma associated with myasthenia assumes a great importance and is exposed in detail because of its influence on course, prognosis and effects of therapy. The newest facts about thymic physiology in connection with immunology are added. The published results of therapy by operation or x-rays in myasthenia gravis with or without thymoma or in thymoma alone are compared. The very rare cases of thymoma and pregnancy and those of thymoma, myasthenia gravis and pregnancy are reviewed (from the literature) and confronted with our own case.

Literatur

1. Bernatz P. E., Harrison E. G., Clagett O. T.: Thymoma — a clinico-pathological study. J. thorac. cardiov. Surg., 42, 424, 1961.

2. Beutner E. H., Witebsky E., Ricken D., Alder R. H.: Studies on antibodies in myasthenia gravis. Ann. N. Y. Acad. Sci., 135, 588, 1962.
3. Blalock A., Mason M. F., Morgan H. J., Riven S. S.: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. Ann. Surg., 110, 554, 1939.
4. Castleman B., Norris E. H.: The pathology of the thymus in myasthenia gravis, a study of 35 Cases. Medicine, 28, 27, 1949.
5. Castleman B.: The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. Ann. N. Y. Acad. Sci., 135, 496, 1966.
6. Chambers D. C., Hall J. E., Boyce J.: Myasthenia gravis and pregnancy. Obstet. Gynec. 29, 597, 1967.
7. Collins J. (1895): Zitiert bei Greene, 14.
8. Dapunt O., Prokop H.: Myasthenia gravis aus der Sicht des Geburtshelfers. Münch. med. Wschr., 109, 38, 1967.
9. Eaton L. M., Clagett O. T., Bastron J. A.: The thymus and his relationship to diseases of the nervous system: study of 374 cases of myasthenia gravis and comparison of 87 patients undergoing thymectomy with 225 controls. Proc. Ass. Res. nerv. ment. Dis., 32, 107, 1953.
10. Elmqvist D.: Neuromuscular transmission with special reference to myasthenia gravis. Acta phys. scand. 64, Suppl. 249, 1, 1965.
11. Frazer D., Turner J. W.: Myasthenia gravis in pregnancy. Proc. Roy. Soc. Med., 56, 379, 1963.
12. Goldstein G.: Thymitis and myasthenia gravis. Lancet 2, 1164, 1966.
13. Goldstein G., Mackay J. R.: The human thymus. William Heinemann Medical Books Ltd, London, 1969.
14. Greene R.: Myasthenia gravis. William Heinemann Medical Books Ltd, London, 1969.
15. Hale J. F., Scowen E. F.: Thymic tumors, their association with myasthenia gravis and their treatment by radiotherapy. Lloyd-Luke Medical Books Ltd, London, 1967.
16. Keynes G.: Investigations into thymic disease and tumor formation. Brit. Surg., 42, 449, 1955.
17. Kott H. S.: Crisis in Myasthenia gravis. Med. Clin. N. Amer., 53, 285, 1969.
18. Laquer L., Weigert C.: Beiträge zur Lehre von der Erbschen Krankheit. Neurol. Centralbl., Leipzig, 20, 594, 1901.
19. McNall P. E., Jafarina M. R.: Management of myasthenia gravis in the obstetrical patient. Amer. J. Obstet. Gynec., 92, 518, 1965.
20. Onanir R., Kazancigil A.: Thymome malin et grossesse. Gynaecologia (Basel), 165, 442, 1968.
21. Oosterhuis H. J.: Clinical study of 180 patients, J. neurol. Sci., 1, 512, 1964.
22. Oosterhuis H. J., Feltkamp J. E. W., Van der Geld H.: Muscle antibodies in myasthenic mothers and their babies. Lancet 2, 1226, 1966.
23. Osserman K. E., Kaplan L. I.: Pregnancy in myasthenia gravis. J. amer. med. Ass., 150, 265, 1952.
24. Osserman K. E., Kornfeld P., Cohen E., Jenkins G., Mendelow H., Goldberg H., Windsley H., Kaplan L. I.: Studies in myasthenia gravis. Arch. intern. Med., 102, 72, 1958.
25. Ossermann K. E.: Myasthenia gravis. Grune and Stratton, New York, 1958.

26. *Osserman K.E., Weiner L.B.*: Studies in myasthenia gravis: immunofluorescent tagging of muscle striation with antibody from serums of 256 myasthenic patients. *Ann. N. Y., Acad. Sci.*, 124, 730, 1964.
27. *Perlo V.P., Poskanzer D.C., Schwab R.S., Viets H.R., Osserman K.E., Jenkins G.*: Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1355 patients. *Neurol.*, 16, 431, 1966.
28. *Piercy J.E., Lange M.J.*: Zitiert bei *Greene*, 14.
29. *Plauché W.*: Myasthenia gravis in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 88, 404, 1964.
30. *Shriner J.W.*: Myasthenia gravis in pregnancy: report of case. *Obst. et Gynec.*, 6, 449, 1966.
31. *Simpson J.A.*: Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scot. med. J.*, 5, 419, 1960.
32. *Strauss A.J.L., Seegal B.C., Hsu K.C., Burkholder P.M., Nastuk W.L., Osserman K.E.*: Immunofluorescence demonstration of a muscle binding complement-fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. *Scot. exper. Biol. Med.*, 105, 184, 1960.
33. *Van der Geld H., Feltkamp J.E.W., Van Loghem J.J., Oosterhuis H.J.*: Reactivity of myasthenia gravis serum gamma globulin with skeletal muscle and thymus demonstrated by immunofluorescence. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 115, 782, 1964.
34. *Viets H.R., Schwab R.S., Brazier M.*: The effects of pregnancy on the course of myasthenia gravis. *J. amer. med. Ass.*, 119, 236, 1942.
35. *Walker M.B.*: Letter to the Editor. *Lancet*, 1, 1200, 1934.
36. *Walker M.B.*: Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 28, 759, 1935.
37. *Weiner L.B., Osserman K.E.*: Studies in myasthenia gravis: demonstration of presence of immunofluorescence in serums correlated with clinical findings. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 135, 644, 1966.
38. *Wilkins E.W. Jr., Edmunds L.H. Jr., Castleman B.*: Cases of thymoma at the Massachusetts General Hospital. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 52, 322, 1966.
39. *Willis T.*: De anima brutorum. Apud Johannem Blaëu, Amstelodami, 1672, p. 288.
40. *Landolt R.F., Vollmer A.C., Grob P.J., Kristaly S.Z.*: Myasthenia gravis neonatorum transitoria mit Nachweis von muskelspezifischen Antikörpern. Vortrag an der pädiatrischen Universitätsklinik Zürich.

Adresse der Autorin: Corinna Palla, Rätisches Kantons- und Regionalspital, 7000 Chur.

Curriculum vitae

Am 13. 2. 1942 wurde ich als Bürgerin von Cevio/Tessin in Zürich geboren. Primar- und Mittelschule besuchte ich in dieser Stadt und schloss im Frühjahr 1962 mit der eidgenössischen Maturität Typ B ab. Anschliessend immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich und beendete das Medizinstudium im November 1968 mit dem Staatsexamen. Danach trat ich an der Medizinischen Abteilung des Kantonsspitals Chur unter der Leitung von Prof. Markoff meine erste Assistenzstelle an, wo die vorliegende Dissertation ausgearbeitet wurde.

